

Синтез и реакции гетероциклизации амидразонов

Елисеева А.И., Бельская Н.П., Бакулев В.А.

ФГАОУ «Уральский Федеральный университет им. первого Президента России Б.Н.Ельцина». Тел: 343 375 4888; E-mail: eliseeva-aleksandra@yandex.ru

Мы синтезировали большой ряд новых амидразонов и провели исследование реакций их гетероциклизации с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты и оксалилхлоридом. В результате были получены новые 3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазолы и 1,2,4-триазин-5,6(1H,4H)-дионы.

Введение

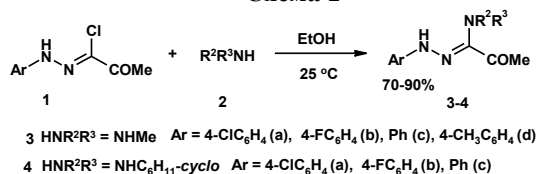
Известно, что циклические и ациклические амидразоны являются потенциальными биологически активными соединениями.

Целью настоящего исследования явился синтез амидразонов, содержащих аминогруппу у атома углерода гидразонного фрагмента, а также исследование химических свойств.

Результаты и обсуждение

При взаимодействии арилгидразонов **1** с различными аминами были получены амидразоны **3-4** с хорошими выходами.

Схема 1

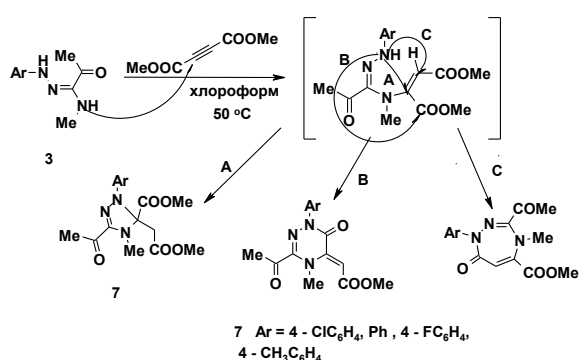


Доказательство строения соединений **3-4** проводили с помощью спектроскопии ЯМР ¹H, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данных элементного анализа.

В спектре ЯМР ¹H наблюдается два набора сигналов протонсодержащих групп, что свидетельствует об образовании двух геометрических изомеров.

В ИК-спектрах амидразонов **3-4** присутствуют интенсивные полосы поглощения NH-связи в области 3215-3310 см⁻¹, CO-связи в области 1660 см⁻¹ и полосы поглощения CH-связей в области 2847-2956 см⁻¹.

Схема 2



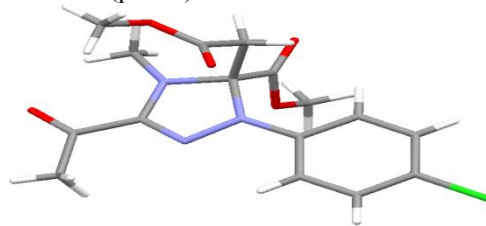
В реакции амидразонов с ДМАД можно предположить образование нескольких продуктов, обусловленных взаимодействием нуклеофильных центров исходных соединений с различными электрофильными центрами ДМАД.

Взаимодействие амидразонов **3a-d** с ДМАД привело к образованию единственного продукта, которому на основании спектральных данных и данных элементного анализа была предложена структура - 3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазола.

В отличие от исходных амидразонов **3a-d** в спектрах ЯМР ¹H продуктов гетероциклизации **7** отсутствуют сигналы NH-групп, но присутствуют сигналы двух COOCH₃-групп в области 3.7 м.д. и 3.5 м.д., а также C-CH₂-группы в виде АВ системы в области 3.35 и 3.25 м.д.

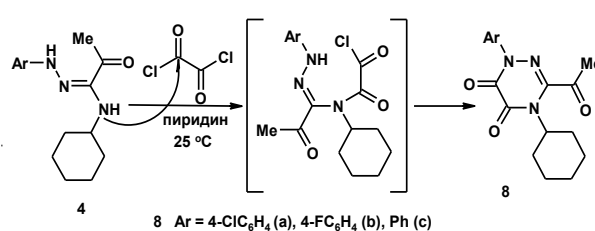
В ИК-спектрах 3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазолов **7** имеются интенсивные полосы поглощения CO-связи в области 1680-1735 см⁻¹, и полосы поглощения CH-связей в области 2850-2955 см⁻¹.

Окончательное доказательство структуры продуктов **7** было получено с помощью данных РСА кристалла 3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазола **7a**, выращенного из разбавленного раствора смеси ацетон и гексан (рис. 1).

Рис. 1. Структура 3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазола **7a** по данным РСА

При взаимодействии амидразонов **4a-c** с оксалилхлоридом были получены 1,2,4-триазин-5,6(1H,4H)-дионы **8**.

Схема 3



В спектрах ЯМР ^1H 1,2,4-триазин-5,6(1*H*,4*H*)-дионов **8** отсутствуют сигналы NH-группы в отличие от исходных соединений **4a-c** наблюдается незначительное смещение всех сигналов в область слабого поля.

В ИК-спектрах 1,2,4-триазин-5,6(1*H*,4*H*)-дионов **8** присутствуют интенсивные полосы поглощения СО-связи в области 1694-1710 см^{-1} , а также интенсивные полосы поглощения СН-связей CH_3 и CH_2 групп в области 2850-2930 см^{-1} .

В результате проведенной работы была получена серия ациклических амидразонов, содержащих различные заместители в ароматическом цикле и у атома азота аминогруппы. Показано, что при взаимодействии амидразонов с ДМАД продуктом является 3,4-дигидро-2*H*-1,2,4-триазолы, а взаимодействие с оксалилхлоридом приводит к 1,2,4-триазинам.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Bruker DRX-400 (400 МГц для ^1H) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт - ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian MAT 311A, ускоряющее напряжение 3 кВ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках sorbfil в системах хлороформ - ацетон 10:1, 5:1, 1:1; хлороформ – гексан 10:1. Разделение и очистку веществ осуществляли с помощью жидкостной колоночной хроматографии на силикагеле 0.035-0.070 мм, 60Å (Acros Organics).

Общая методика получения амидразонов 3.

Раствор 1 ммоль арилгидразона **1** и 2 ммоль амина в 50 мл этилового спирта перемешивают при комнатной температуре 4-12 часов. По окончании реакции (ТСХ) добавляют холодную воду, осадок отфильтровывают и хорошо промывают водой.

2-Оксо-*N'*-метил-*N*-(4-хлорфенил)-пропангидразонамид (3a). Выход: 42 %. Т.пл.: 100-101°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. J (Гц): 9.08 (с, 1*H*, NH); 7.14 и 7.10 (AA'XX', 4*H*, Ar, $J=9.1$ Гц); 5.22 (к, 1*H*, NH, $J=5.0$ Гц); 2.85 (д, 3*H*, CH_3 , $J=5.3$ Гц); 2.38 (с, 3*H*, CH_3). ИК-спектр, ν , (см^{-1}): 3342, 3250 (NH); 2884 (CH); 1659 (CO). Масс-спектр, m/z (**I**, %): 225 (M^+ , 100%). Вычислено для $(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O})\%$: Cl, 15.71; N, 18.62. Найдено: Cl, 15.70; N, 18.60.

***N*-Метил-2-оксо-*N'*-(4-фторфенил)-пропангидразонамид (3b).** Выход: 69 %. Т.пл.: 85-86°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. J (Гц): 9.00 (с, 1*H*, NH); 7.12 и 6.94 (AA'XX', 4*H*, Ar, $J=8.8$ Гц); 5.20-5.13 (м, 1*H*, NH); 2.85 (д, 3*H*, NHCH_3 , $J=2.4$ Гц); 2.39 (с, 3*H*, COCH_3). Масс-спектр, m/z (**I**, %): 209 (M^+ , 100%). Вычислено для $(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O})\%$: F, 9.08; N, 20.08. Найдено: F, 9.05; N, 20.05.

***N*-Метил-2-оксо-*N'*-фенилпропангидразонамид (3c).** Выход: 74 %. Т.пл.: 110-111°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. J (Гц): 8.97 (с, 1*H*, NH); 7.19-7.08 (м, 4*H*, Ar); 6.73 (т, 1*H*, Ar, $J=7.7$ Гц); 5.18 (к, 1*H*, NH, $J=3.8$ Гц); 2.85 (д, 3*H*, CH_3 , $J=2.4$ Гц); 2.39 (с, 3*H*, CH_3). Масс-

спектр, m/z (**I**, %): 191 (M^+ , 100%). Вычислено для $(\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O})\%$: N, 21.87. Найдено: N, 21.85.

***N*-Метил-2-оксо-*N'*-*p*-толилпропангидразонамид (3d).** Выход: 74 %. Т.пл.: 100-101°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. J (Гц): 8.85 (с, 1*H*, NH); 7.01 и 6.95 (AA'XX', 4*H*, Ar, $J=8.2$ Гц); 5.11-5.03 (м, 1*H*, NH); 2.83 (д, 3*H*, CH_3 , $J=4.0$ Гц); 2.37 (с, 3*H*, COCH_3); 2.24 (с, 3*H*, CH_3). Масс-спектр, m/z (**I**, %): 205 (M^+ , 100%). Вычислено для $(\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O})\%$: N, 20.47. Найдено: N, 20.65.

2-Оксо-*N'*-(4-хлорфенил)-*N*-циклогексилпропангидразонамид (4a). Выход: 84 %. Т.пл.: 120-121°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. J (Гц): 9.17 (с, 1*H*, NH); 7.23-7.07 (м, 4*H*, Ar); 4.83 (д, 1*H*, NH, $J=9.1$ Гц); 3.69-3.53 (м, 1*H*, CH); 2.38 (с, 3*H*, COCH_3); 1.86-1.74 (м, 2*H*, CH_2); 1.74-1.62 (м, 2*H*, CH_2); 1.62-1.5 (м, 1*H*, CH); 1.35-1.2 (м, 2*H*, CH_2); 1.2-1.01 (м, 3*H*, $\text{CH}+\text{CH}_2$). ИК-спектр, ν , (см^{-1}): 3309, 3213 (NH); 2956, 2921, 2847 (CH); 1650 (CO). Масс-спектр, m/z (**I**, %): 293 (M^+ , 89.3%). Вычислено для $(\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O})\%$: Cl, 12.07; N, 14.30. Найдено: Cl, 12.05; N, 14.27.

2-Оксо-*N'*-(4-фторфенил)-*N*-циклогексилпропангидразонамид (4b). Выход: 89 %. Т.пл.: 90-91°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. J (Гц): 9.01 (с, 1*H*, NH); 7.12 и 6.92 (AA'XX', 4*H*, Ar, $J=8.1$ Гц); 4.72 (д, 1*H*, $J=9.3$ Гц, NH); 3.64-3.51 (м, 1*H*, CH); 2.37 (с, 3*H*, COCH_3); 1.68 (м, 5*H*, $2\text{CH}_2+\text{CH}$); 1.16 (м, 5*H*, CH_2+CH). Масс-спектр, m/z (**I**, %): 277 (M^+ , 79.67%). Вычислено для $(\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O})\%$: F, 6.85; N, 15.15. Найдено: F, 6.83; N, 15.13. Соотношение изомеров - 6:1.

2-Оксо-*N'*-фенил-*N*-циклогексилпропангидразонамид (4c). Выход: 74 %. Т.пл.: 100-101°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. J (Гц): 9.04 (с, 1*H*, NH); 7.21-7.13 (м, 4*H*, Ar); 6.76 (т, 1*H*, Ar, $J=6.9$ Гц); 4.78 (д, 1*H*, NH, $J=9.7$ Гц); 3.66-3.55 (м, 1*H*, CH); 2.41 (с, 3*H*, COCH_3); 1.71 (м, 5*H*, $2\text{CH}_2+\text{CH}$); 1.36-1.05 (м, 5*H*, CH_2+CH). Масс-спектр, m/z (**I**, %): 259 (M^+ , 100%). Вычислено для $(\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O})\%$: N, 16.20. Найдено: N, 16.18. Соотношение изомеров - 3:1.

Общая методика получения 3,4-дигидро-2*H*-1,2,4-триазолов 7.

К раствору 1 ммоль амидразона **3a-d** в 50 мл хлороформа приливают 0.12 мл (1 ммоль) диметилового эфира ацетиленидикарбоновой кислоты и кипятят 1 сутки (ТСХ). Хлороформ из реакционной массы отгоняют при пониженном давлении, остаток разделяют с помощью колоночной жидкостной хроматографии (элюент: хлороформ-гексан, 5:1, 20:1).

5-Ацетил-4-метил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-(4-хлорфенил)-3,4-дигидро-2*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (7a). Выход: 60 %. Т.пл.: 110-111°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. J (Гц): 7.23 и 6.99 (AA'XX', 4*H*, Ar, $J=9.1$ Гц); 3.76 (с, 3*H*, COOCH_3); 3.51 (с, 3*H*, COOCH_3); 3.35 и 3.25 (AB, 2*H*, CH_2 , $J=16.4$ Гц); 3.08 (с, 3*H*, NCH_3); 2.45 (с, 3*H*, COCH_3). ИК-спектр, ν , (см^{-1}): 2954, 2923, 2851 (CH); 1732, 1682 (CO). Масс-спектр, m/z (**I**, %): 367 (M^+ , 2.18%). Вычислено для $(\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_5)\%$: Cl, 9.64; N, 11.42. Найдено: Cl, 9.62; N, 11.40.

5-Ацетил-4-метил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-(4-фторфенил)-3,4-дигидро-2*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (7b). Выход: 60 %. Т.пл.: 111-112°C.

Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. J (Гц): 7.02 (д, 4H, Ar, $J=6.1$ Гц); 3.72 (с, 3H, COOCH_3); 3.49 (с, 3H, COOCH_3); 3.28 и 3.23 (AB, 2H, CH_2 , $J=15.8$ Гц); 3.05 (с, 3H, NCH_3); 2.42 (с, 3H, COCH_3). Масс-спектр, m/z (I, %): 351 (M^+ , 2.65%). Вычислено для ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5$): F, 5.41; N, 11.96. Найдено: F, 5.30; N, 11.60.

5-Ацетил-4-метил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-фенил-3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (7c). Выход: 65 %. Т.пл.: 110-111°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. J (Гц): 7.24 (т, 2H, CH_2 , Ar, $J=8.3$ Гц); 6.98 (д, 2H, CH_2 , Ar, $J=8.3$ Гц); 6.91 (т, 1H, CH, Ar, $J=8$ Гц); 3.72 (с, 3H, COOCH_3); 3.47 (с, 3H, COOCH_3); 3.33 и 3.24 (AB, 2H, CH_2 , $J=15.3$ Гц); 3.05 (с, 3H, NCH_3); 2.43 (с, 3H, COCH_3). Масс-спектр, m/z (I, %): 333 (M^+ , 2.59%). Вычислено для ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$): Cl, 9.64; N, 11.42%. Найдено: C, 52.23%; H, 4.91%; Cl, 9.62%; N, 11.40%.

5-Ацетил-4-метил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-метил-2-р-толил-(3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (7d). Выход: 76 %. Т.пл.: 80-81°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. J (Гц): 7.04 и 6.88 (AA'XX', 4H, Ar, $J=8.4$ Гц); 3.72 (с, 3H, COOCH_3); 3.49 (с, 3H, COOCH_3); 3.29 и 3.21 (AB, 2H, CH_2 , $J=16.5$ Гц); 3.04 (с, 3H, NCH_3); 2.42 (с, 3H, COCH_3); 2.27 (с, 3H, CH_3). ИК-спектр, ν , (cm^{-1}): 2954 (CH); 1738, 1671 (CO). Масс-спектр, m/z (I, %): 347 (M^+ , 2.45%). Вычислено для ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$): N, 12.10. Найдено: N, 12.00.

Общая методика получения 1,2,4-триазин-5,6(1H,4H)-дионов 8. К раствору 1 ммоль амидразона **4a-c** в 30 мл пиридина приливают 0.17 мл (2 ммоль) оксолилхлорида и перемешивают при комнатной температуре 1.5-2 часа. По окончании реакции (1.5-2 часа) (ТСХ) в реакционную массу добавляют холодной воды. Полученный осадок отфильтровывают и хорошо промывают водой. Осадок разделяют с помощью колоночной жидкостной хроматографии (элюент: хлороформ-гексан, 10:1).

3-Ацетил-1-(4-хлорфенил)-4-циклогексил-1,2,4-триазин-5,6(1H,4H)-дион (8a). Выход: 50 %. Т.пл.:

160-161°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. J (Гц): 7.66 и 7.47 (AA'XX', 4H, Ar, $J=8.9$ Гц); 3.99 (тт, 1H, CH, $J=11.9$ Гц, $J=3.4$ Гц); 2.54 (с, 3H, COCH_3); 2.28-2.33 (м, 2H, CH_2); 1.85-1.75 (м, 4H, 2CH_2); 1.65 (д, 1H, CH, $J=11.8$ Гц); 1.36-1.17 (м, 3H, CH_2+CH). ИК-спектр, ν , (cm^{-1}): 2928, 2852 (CH); 1710, 1694 (CO). Масс-спектр, m/z (I, %): 347 (M^+ , 24.07%). Вычислено для ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$): Cl, 10.19; N, 12.08. Найдено: Cl, 10.17; N, 12.05.

3-Ацетил-1-(4-фторфенил)-4-циклогексил-1,2,4-триазин-5,6(1H,4H)-дион (8b). Выход: 52 %. Т.пл.: 180-181°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. J (Гц): 7.64 и 7.22 (AA'XX', 4H, Ar, $J=8.6$ Гц); 3.98 (тт, 1H, CH, $J=12.1$ Гц, $J=3.8$ Гц); 2.52 (с, 3H, COCH_3); 2.27 (кд, 2H, CH_2 , $J=11.7$ Гц, $J=2.7$ Гц); 1.84 (т, 4H, 2CH_2 , $J=15.3$ Гц); 1.64 (д, 1H, CH, $J=11.7$ Гц); 1.35-1.16 (м, 3H, CH_2+CH). Масс-спектр, m/z (I, %): 331 (M^+ , 30.35%). Вычислено для ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$): F, 5.73; N, 12.68. Найдено: F, 5.71; N, 12.65.

3-Ацетил-1-фенил-4-циклогексил-1,2,4-триазин-5,6(1H,4H)-дион (8c). Выход: 50 %. Т.пл.: 160-161°C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. J (Гц): 7.61 (д, 2H, CH_2 , Ar, $J=7.8$ Гц); 7.37 (т, 2H, CH_2 , Ar, $J=7.3$ Гц); 4.00 (тт, 1H, CH, $J=12.0$ Гц, $J=3.6$ Гц); 2.54 (с, 3H, COCH_3); 2.29 (кд, 2H, CH_2 , $J=12.1$ Гц, $J=2.6$ Гц); 1.87 (т, 4H, 2CH_2 , $J=13.5$ Гц); 1.65 (д, 1H, CH, $J=12.8$ Гц); 1.37-1.17 (м, 3H, CH_2+CH). Масс-спектр, m/z (I, %): 313 (M^+ , 35.07%). Вычислено для ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$): N, 13.41. Найдено: N, 13.41.

Библиографический список

- 1 М.О. Лозинский и П.С. Пелькис // Журнал органической химии. **1961**. №32. С.526 – 531.
- 2 Р.Г. Дубенко, П.С. Пелькис. // Журнал органической химии. **1963**. №34. С.679 – 682.
- 3 F. Krauth, R. Friedemann, H.-H. Ruttinger, P. Froberg // ARCIVOC. **2009**. (vii). С.150-164.
- 4 S.R. Donohue, C. Halldin, V.W. Pike. // Tetrahedron Letters. **2008**. №49. С.2789-2791.